

บทความพิเศษ

Recombinant activated factor VII (rFVIIa)

ชาญชัย ไตรวารี

หน่วยโลหิตวิทยา กองกุมารเวชกรรม รพ.ร.ร.6

บทนำ

ยา rFVIIa หรือยาที่รู้จักกันดีในนามของ “Novoseven” นั้น มีจุดเริ่มต้นถูกนำมาพัฒนาใช้ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต่อต้านเป็นหลักโดย Hedner และ Kisiel¹ เป็นผู้ริเริ่มการใช้ activated factor VII (VIIa) concentrate ที่เตรียมจากพลาสมาในการรักษาภาวะเลือดออกมากในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ ที่มีสารต้านแฟกเตอร์ VIII ได้เป็นผลสำเร็จเป็นครั้งแรก ต่อมาได้ผลิตด้วยวิธีอณูชีวพันธุศาสตร์เป็น recombinant factor VIIa (rFVIIa) โดยยามีคุณสมบัติกระตุ้นให้เกิด thrombin เฉพาะที่ตำแหน่งที่มีการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อเท่านั้น นอกจากนี้ยังพบว่า rFVIIa ที่สังเคราะห์ขึ้นสามารถกระตุ้นเกร็ดเลือดโดยตรง แม้ว่าจำนวนเกร็ดเลือดจะต่ำ โดยที่ rFVIIa สามารถกระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือดปริมาณน้อยๆ เหล่านี้ให้ทำงานได้เต็มที่ ทั้งยังช่วยกระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือดที่มีความบกพร่องในการทำหน้าที่ (platelet dysfunction) ได้ ซึ่งจะกระตุ้นเกร็ดเลือดและปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ทำให้เกิด fibrin-platelet plug อุดตำแหน่งฉีกขาดของหลอดเลือด โดยไม่ก่อให้เกิดภาวะการแข็งตัวของเลือดกระจายทั่วร่างกาย จึงเป็นยาที่มีความปลอดภัยมีประสิทธิภาพสูงในการหยุดอาการเลือดออกมาก

กลไกการทำงานของ rFVIIa

โดยปกติการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (coagulation cascade) เกิดขึ้นบนผิวของเซลล์ที่มี tissue factor (TF) อยู่ เช่น fibroblast โดยจะเริ่มจาก TF จับกับ activated factor VII (VIIa) ซึ่งมีเพียงร้อยละ 1 ของ factor VII ทั้งหมดในร่างกาย โดยที่ TF - factor VIIa complex จะเปลี่ยน factor X

เป็น factor Xa และ factor Xa ร่วมกับ factor Va เปลี่ยน prothrombin ให้เป็น thrombin จำนวนเล็กน้อย (initiation phase) ซึ่งจะเปลี่ยน factor VIII และ V เป็น activated form (VIIIa, Va) และเปลี่ยน platelet เป็น activated platelet ตามรูปที่ 1 หลังจากนั้นจะมีการกระตุ้น factor XI ให้เป็น factor XIa และ factor IXa ตามลำดับ²

นอกจากนั้น TF - FVIIa จะเคลื่อนจาก TF - bearing cell ไปบนผิวของ activated platelet ร่วมกับ factor VIIIa เปลี่ยน factor X เป็น factor Xa แล้ว factor Xa ร่วมกับ factor Va เปลี่ยน prothrombin ให้เป็น thrombin จำนวนมาก (amplification phase) ที่จะเปลี่ยน fibrinogen ให้กลายเป็น fibrin และกระตุ้น factor XIII เป็น factor XIIIa ช่วยทำให้ fibrin ที่เกิดขึ้นกลายเป็น crosslinked fibrin ที่มีความแข็งแรงมากขึ้น เกิดเป็นลิ่มเลือดอุดรอยฉีกขาดของหลอดเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้น factor VIIa จึงเป็นแฟกเตอร์ที่มีบทบาทสำคัญในกลไกการแข็งตัวของเลือดในปัจจุบัน

การใช้ rFVIIa ทางคลินิก

มีการศึกษาการใช้ rFVIIa ในการควบคุมอาการเลือดออกมากในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีสารต้านแฟกเตอร์ได้เป็นผลสำเร็จ โดยให้ขนาด 90 ไมโครกรัม/กก. ทุก 2 ชม. ใน 24 ชม. แรก และให้ทุก 3 ชม. ในเวลาต่อมา แต่เนื่องจากเป็นยาที่มีราคาแพง จึงมีการให้โดยใช้วิธี continuous infusion ในขนาด 16.5 - 33 มคก./กก./ชม. หลังจาก initial bolus infusion 90 มคก./กก. ต่อมา มีการดัดแปลงให้ขนาดที่สูง 270 มคก./กก./ครั้ง ครั้งเดียว³ สามารถหยุดเลือดออกได้อย่างมีประสิทธิภาพ rFVIIa ได้ผลดีในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และ บี ที่มีสารต้านแฟกเตอร์ได้ร้อยละ 92 แต่มีผู้ป่วยบางรายที่ได้ผลไม่ติดต่อกับ rFVIIa มีการศึกษาให้ activated PCC ในขนาด 75 ยูนิต/กก. ร่วมกับ rFVIIa

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 17 มีนาคม 2551 ได้ให้ตีพิมพ์เมื่อ 21 มีนาคม 2551
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.ท. ชาญชัย ไตรวารี หน่วยโลหิตวิทยา กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

ตารางที่ 1 แสดงข้อบ่งชี้ของการใช้ rFVIIa และขนาดที่ใช้รักษา

Indications	Dosage
Hemophilia with inhibitor	270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV bolus single dose หรือ 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV bolus q 2-3 h
Acquired hemophilia	90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV bolus q 2-3 h
Congenital factor VII deficiency	20-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV bolus q 6 h
Glanzmann's thrombasthenia	90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV bolus q 2 h
Massive uncontrolled bleeding	90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV bolus q 2 h (1-2 dose)
Traumatic bleeding with coagulopathy	200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV bolus follow by two doses of 100 mg/kg IV bolus 1 hour and 3 hour after the first dose
Post-operative bleeding จาก Cardiac surgery	90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV bolus q 2 h (1-2 dose)
Liver disease ที่มี coagulopathy และจะทำ Liver biopsy, ERCP	40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV bolus Single dose
Liver disease ที่มี bleeding problem	100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV bolus q 3 h
Reverse warfarin	15-90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV bolus single dose
Preterm with active bleeding	100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV bolus q 4 h
DHF grade 2-4	100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV bolus q 15-30 min until bleeding slow down then follow by 100 mg/kg IV bolus q 2-4 h

ส่วนประกอบของเลือดจำนวนมาก (massive transfusion) เพื่อควบคุมอาการเลือดออก มีรายงานว่าในจำนวนผู้ป่วย 19 รายพบว่า 15 ราย สามารถหยุดอาการเลือดออกได้ทันทีหลังจากได้ยาในขนาด 60-80 มกค./กก.¹¹

นอกจากนั้นยังมีรายงานการใช้ rFVIIa ในผู้ป่วยราชการสนามในประเทศอิรักจำนวน 124 ราย¹² เป็นผู้ป่วยที่ใช้ rFVIIa จำนวน 49 ราย โดยใช้ในขนาด 120 มกค./กก. ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกจำนวนมาก หรือประเมนได้จากมีการให้เลือดกับผู้ป่วยเกิน 4-6 ยูนิตไปแล้ว โดยพบว่าอัตราการตายจากการเสียชีวิตเนื่องจากได้รับอุบัติเหตุลดลงอย่างชัดเจนในกลุ่มที่ได้รับ rFVIIa โดยไม่มีผู้ป่วยคนใดเกิดภาวะแทรกซ้อนจากลิ่มเลือดอุดตัน ดังนั้นโดยสรุปการใช้ rFVIIa ในผู้ป่วยราชการสนามอาจจะมีข้อบ่งชี้ที่จะใช้ในกรณีที่เกิดเลือดจำนวนมาก ร่วมกับการให้เลือดหรือส่วนประกอบของเลือดไปแล้วเกิน 4-6 ยูนิต ก็ยังคงมีเลือดออกอยู่โดยใช้เกณฑ์ตามแนวทางการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุจำเป็นต้องให้ massive blood transfusion และไม่สามารถหาส่วนประกอบของเลือดเช่น เกร็ดเลือดเข้มข้นในขณะนั้น ก็อาจจะใช้ rFVIIa เป็นอีกทางเลือกหนึ่งก็ได้เช่นกัน¹³

การใช้ rFVIIa ในทารกแรกเกิด และทารกแรกเกิดคลอดก่อน

กำหนด มีการศึกษาโดย Griesen และคณะ¹⁴ พบว่า half-life ของ rFVIIa ในเด็กทารกก่อนกำหนดอยู่ในช่วงระหว่าง 2-3 ชม. ซึ่งไม่แตกต่างกับในเด็กโตและผู้ใหญ่มากนัก หลังจากนั้นได้มีการใช้ rFVIIa ในทารกก่อนกำหนดที่มีปัญหาเลือดออกในปอดจากการที่ปอดยังทำงานได้ไม่เต็มที่ และไม่ตอบสนองต่อการให้การรักษาประคับประคองแบบอื่นแล้ว พบว่าการใช้ rFVIIa ในขนาด 50 มกค./กก. ทุก 3 ชม. ในผู้ป่วยน้ำหนัก 625-679 กรัม พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการเลือดออกหยุดลงภายใน 2 วัน ต่อมาได้มีการศึกษา rFVIIa ไปใช้เพื่อป้องกันการเกิดเส้นเลือดแตกในสมองในทารกคลอดก่อนกำหนด (intraventricular hemorrhage) (IVH) โดยใช้ในขนาด 100 มกค./กก. ทุก 4 ชม. ภายใน 72 ชม. แรก จากการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างของการใช้หรือไม่ใช้ rFVIIa ในการป้องกัน IVH แต่สามารถสรุปได้ว่า rFVIIa สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในขนาด 100 มกค./กก. โดยไม่ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันเลย¹⁵

การใช้ rFVIIa ในการผ่าตัดโรคหัวใจพบว่าหลังการผ่าตัด จะมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะ การมีเลือดออกง่ายหลังการผ่าตัดไม่ว่าจะเกิดจากการได้รับเลือด และส่วนประกอบของเลือดจำนวนมาก massive transfusion ขณะผ่าตัดหรือเกิด

จากปัจจัยอย่างอื่นร่วมด้วย อย่างไรก็ตามมีรายงานการใช้ rFVIIa ในผู้ป่วยเหล่านี้ที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ เกร็ดเลือดและส่วนประกอบของเลือดหลังที่ผู้ป่วยมีเลือดออกโดยใช้ในขนาด 90 มก./กก. ขนาดเดียวสามารถทำให้เลือดหยุดออกได้อย่างชัดเจน นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ rFVIIa จะช่วยทำให้เลือดที่ออกจาก chest tube ลดลงอย่างชัดเจนภายใน 3 ชม. หลังจากการผ่าตัด¹⁶ และไม่พบรายงานการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยเหล่านี้เลย

ความปลอดภัยของ rFVIIa

ผลข้างเคียงจากการใช้ rFVIIa ในปริมาณที่สูงมีการคาดคะเนว่าอาจจะทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ อย่างไรก็ตามไม่พบตัวเลขที่ยืนยันชัดเจนได้ในเรื่องนี้ แม้ว่าจะมีรายงานจากผู้ป่วยที่เป็นโรคฮีโมฟีเลีย ที่มีสารต้านแฟคเตอร์ ที่ได้รับ rFVIIa ในขนาดสูง อาจมีโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ประมาณ 1%¹⁷ รวมถึงรายงานในผู้ป่วยที่มีเลือดออกมากในชั้นวิกฤติ ที่ไม่ได้เป็นโรคฮีโมฟีเลีย ซึ่งพบการเกิดลิ่มเลือดอุดตันเช่นกัน ในอัตราประมาณ 4%¹⁸ แต่ทั้งนี้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจะมีปัจจัยเสี่ยงอยู่แล้วจากการนอนในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน รวมถึงเป็นภาวะอ้วนหรือไขมันในลิ่มเลือดอุดตัน

การติดตามผลการรักษา rFVIIa

โดยปกติหลังจากได้ให้ FFP จะสามารถติดตามประสิทธิภาพการรักษาได้โดยการตรวจการแข็งตัวของเลือด (coagulogram) โดยดูจากค่า prothrombin time (PT) และ partial thromboplastin time (PTT) แต่ในการติดตามผลการรักษาของ rFVIIa พบว่าผลทางห้องปฏิบัติการ โดย PT, PTT ไม่มีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก¹⁹ ดังนั้นการติดตามผลการรักษาจึงต้องพิจารณาจากอาการทางคลินิกเป็นหลักเท่านั้น ไม่จำเป็นที่ต้องติดตาม PT, PTT แต่อย่างใด

บทสรุป

จากบทความที่ได้กล่าวมาข้างต้น คงจะสรุปได้ว่ายา rFVIIa เป็นยาที่มีความปลอดภัย และมีประสิทธิภาพสูงซึ่งในปัจจุบันใช้รักษาในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์ นอกจากนี้ยังสามารถใช้ rFVIIa ในการรักษาผู้ป่วยที่มีเลือดออกง่ายโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเลือดออกจำนวนมาก ร่วมกับมีการให้เลือดและ

ส่วนประกอบของเลือดจำนวนมาก จนเกิด massive transfusion หรือในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเลือดออกมากและไม่สามารถหาเกร็ดเลือดเข้มข้น หรือส่วนประกอบของเลือดได้ในขณะนั้น อย่างไรก็ตามเนื่องจากยา rFVIIa เป็นยาที่มีราคาแพง ดังนั้นควรพิจารณาใช้ในรายและเวลาที่เหมาะสมตามอาการของผู้ป่วย ซึ่งถ้าได้ใช้ยานี้อย่างเหมาะสมแล้ว ก็อาจจะทำให้ช่วยลดอัตราการตายของผู้ป่วยจากโรคเลือดออกง่ายจากสาเหตุต่างๆ ได้ในระดับหนึ่ง

เอกสารอ้างอิง

- Hedner U, Kisiel W. Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high titer inhibitors. *J Clin Invest* 1983;71:1836-41.
- Hoffman M, Monrol DM. A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis Haemost* 2001;86:66-74.
- Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S. Single 270 dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia*. 2008 Mar;14(2):287-94.
- Schneiderman J, Nugent DJ, Young G. Combination therapy with activated prothrombin complex concentrate (APCC) and recombinant factor VIII (rFVIIa) in patients with severe hemophilia and inhibitor (Abstract). *Blood* 2002;100:696a.
- Mariani G, Manucci PM, Mazzucconi MG, Capitanio A. Treatment of factor VII deficiency with a new concentrate. *Thromb Haemost* 1978;39:675-81.
- Chuansumrit A, Treepongkaruna S, Phuapradit P. Combined fresh frozen plasma with recombinant factor VIIa in restoring hemostasis for invasive procedures in children with liver diseases. *Thromb Haemost* 2001;85:748-9.
- Thabut D FR, Bendtsen F. Efficacy of recombinant FVIIa in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding : a randomized placebo controlled multicenter trial [abstract]. *Proc Dig Dis Week*. 2003. Abstract 102422.
- Vidarsson B, Onundarson PT. Recombinant Factor VIIa for bleeding in refractory thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2000;83:634-35.
- Chuansumrit A, Chantarojanasiri T, Isarangkura P, Teeraratkul S, Hongeng S, Hathirat P, Recombinant activated factor VII in children with acute bleeding resulting from liver failure and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11(Suppl 1):S101-5.
- อ่ำไพวรรณ จวนลัมฤทธิ์, กาญจนา ตั้งนราวิชิจ, วรธน ชัยรัตน์, สมพร หวังเรืองสฤติ, ยุจินดา เล็กตระกูล, ดวงพร อัครวณิชย์ และ rFVIIa study group. การใช้ยา recombinant factor VIIa หยุดอาการเลือดออกใน

- ผู้ป่วยเด็กโรคไข้เลือดออก. วารสารกุมารเวชศาสตร์ :ตุลาคม - ธันวาคม 2550:302-7.
11. Martinowitz U, Kenet G, Lubetski A, Luboshitz J, Segal E. Possible role of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the control of hemorrhage associated with massive trauma. *Can J Anaesth* 2002;49:S15-S20.
 12. Spinella PC, Perkins JG, McLaughlin DF, Niles SE, Grathwohl KW, Beekley AC, Salinas J, Mehta S, Wade CE, Holcomb JB. The effect of recombinant activated factor VII on mortality in combat-related casualties with severe trauma and massive transfusion. *J Trauma* 2008 Feb;64(2):286-93.
 13. Repine TB, Perkins JG, Kauvar DS, Blackburne L. The use of fresh whole blood in massive transfusion. *J Trauma* 2006;60: S59-S69.
 14. Olomu N, Kulkarni R, Manco-Johnson M. Treatment of severe pulmonary hemorrhage with activated recombinant factor VII in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2002;22:672-4.
 15. Veldman A, Josef J, Fischer d, Volk WR. A prospective pilot study of prophylactic treatment of preterm neonates with recombinant activated factor VII during the first 72 hours of life. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:34-9.
 16. Tobias JD, Sinsic JM, Weinstein S et al. Recombinant factor VII to control excessive bleeding following surgery for congenital heart disease in pediatric patients. *J Intensive Care Med* 2004;19:270-3.
 17. Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimen and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* 2004;2: 899-909.
 18. Isbister J, Phillips L, Dunkley S, Jankelowitz G, McNeil J, Cameron P. Recombinant activated factor VII in critical bleeding: experience from the Australian and New Zealand haemostasis Register. *Intern Med J* 2008 Mar;38(3):156-65.
 19. Gabriel DA, Carr M, Roberts HR. Monitoring coagulation and the clinical effects of recombinant factor VIIa. *Semin Hematol* 2004;41:20-4.